



1290005246

TCE/UNICAMP
R618a
FOP



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA**



Ivana Ferreira Gomes Rodrigues

Antimicrobianos Locais de Ação Controlada

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

197

Piracicaba

2002

12.03.2002

Ivana Ferreira Gomes Rodrigues

Antimicrobianos Locais de Ação Controlada

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Enilson Antônio Sallum

Piracicaba

2002

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA**

Unidade - FOP/UNICAMP

TOE/UNICAMP

R618 v Ed.

Vol. Ex.

Tombo 5246

C D

Proc 16P.134/2010

Preço R\$ 11,00

Data 15/12/10

Registro 777739

Ficha Catalográfica

R618a Rodrigues, Ivana Ferreira Gomes.
Antimicrobianos locais de ação controlada. / Ivana Ferreira
Gomes Rodrigues. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2002.
46f.

Orientador : Prof. Dr. Enilson Antônio Sallum
Monografia (Especialização) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Doença periodontal. I. Sallum, Enilson Antônio. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de
Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Raimundo e Mirian.

Aos meus irmãos e suas famílias

AGRADECIMENTOS

A *DEUS*, pela presença em minha vida, dando-me força e consolo, guiando os meus passos nas incertezas, mostrando que sempre há um caminho a ser percorrido.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu pai **Raimundo**, pelo amor e compreensão, sempre me dando apoio e coragem para que eu trilhasse o melhor caminho e persistisse nele, e nunca medir esforços para a minha formação.

À minha mãe **Mirian**, pelo amor e carinho que a mim dedica, e pela força e incentivo para que eu siga o caminho que escolhi. Pelo exemplo de coragem e força de vontade que sempre demonstra.

Ao meu irmão **Gilmar**, pela cumplicidade e incentivo nas minhas decisões, sempre disposto a ajudar incondicionalmente. À sua esposa, **Meire**, que me deu força e apoio nas horas difíceis. Aos seus filhos, que dividiram comigo o seu tempo.

À minha irmã **Solange** e seu esposo **Sávio**, por mostrarem que há outro caminho a ser percorrido e que por ele também se pode vencer na vida, desde que haja dedicação. Às suas filhas, que mesmo com a pouca convivência, são carinhosas e dedicadas.

Aos meus irmãos, **Ruth, Silvia, Gilberto, Gilmar, Henrique, Júlio César** e **Solange**, e suas famílias, pelo apoio e incentivo que sempre demonstraram para que eu seguisse o melhor caminho.

À grande amiga **Cris**, também madrinha científica, por ter despertado o meu interesse pela Periodontia e por ser uma grande incentivadora da minha carreira acadêmica e científica. Pelo exemplo de ser humano que é. Pela amizade, compreensão e apoio incondicional; pelos conselhos e incentivo, fundamentais na persecução de meus objetivos.

À amiga **Sabrina**, que tornou os momentos difíceis em momentos mais fáceis, e os momentos bons em momentos especiais, de quem sentirei muita saudade. Pela paciência que sempre tem diante os diversos fatos da vida, tornando-se para mim um exemplo a seguir.

À Ritinha, Lidi e Má (Márcia) por serem pessoas tão boas e estarem sempre dispostas a ouvir e ajudar.

Ao Prof. Dr. **Enilson Antônio Sallum**, pela orientação durante a especialização, e pela contribuição na minha formação.

Ao Prof. Dr. **Antônio Wilson Sallum**, por ter transmitido sua enorme experiência de vida profissional e moral, ensinando, não somente o valor da ciência e da saúde, como o grande valor do ser humano.

Ao Prof. Dr. **Sérgio de Toledo**, pelo exemplo de vida profissional e incansável participação na vida acadêmica, e por me oferecer a oportunidade de continuar na vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. **Francisco Huberto Nociti Júnior**, grande exemplo de dedicação e perseverança, pela lição brilhante e memorável acerca da necessidade de se ponderar os acontecimentos dentro da ciência e da vida.

Ao Prof. Dr. **Márcio Zaffalon Casati**, pelo auxílio inicial neste trabalho científico e pelo exemplo do jovem profissionalismo.

Ao **Edwil**, com sua serenidade, ensinou como as coisas podem ser simples embora não pareçam.

Ao **Jorge e Vinícius**, que ajudaram tanto a nossa turma durante as clínicas e pela garra e empenho na solução dos problemas do cotidiano.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, onde tive o privilégio de concluir o curso de especialização em periodontia e ampliar meus horizontes.

Aos Profs. **Cristine, Sérgio, Olívia e Márlio**, pela contribuição na minha formação profissional.

À **Eliete**, secretária da área de periodontia, pelo subsídio imprescindível, apoio e agradável convivência durante o curso de especialização.

À Dona **Cida e Helídia**, sempre dispostas e prestativas no atendimento às minhas solicitações.

A **Dorinha, Heloísa e Marilene**, pela ajuda constante durante a preparação deste trabalho.

Às colegas de especialização, **Adriana, Ana Lúcia, Elissa, Fabíola, Fernanda, Graziela, Lícia, Lidiane, Márcia, Rita e Sabrina**, minha única turma formada só por mulheres, pelo companheirismo durante essa longa jornada.

Ao **Reginaldo**, que durante esses dois anos de especialização, teve participação especial na turma, e nos deu o prazer de conviver com ele durante esse período.

Aos amigos sempre presentes: **Angelina** e sua família, **tia Ló e Tatá, Dê, Dri, Joãozinho, Lu, Nieta, Robertinho**, que me ouviram, apoiaram e ergueram nos momentos difíceis.

E finalmente, mas sem menos mérito, agradeço a todas as outras pessoas que de certa forma me ajudaram, tanto no trabalho como na convivência nestes dois longos anos de minha vida e que eu não citei anteriormente.

Meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

RESUMO	10
ABSTRACT	11
1 INTRODUÇÃO	12
2 DESENVOLVIMENTO	14
2.1 ANTIMICROBIANOS LOCAIS	14
2.1.1- Chip de Clorexidina (PerioChip®)	17
2.1.2- Fibra de Tetraciclina (Actisite®)	21
2.1.3- Polímero de Doxíciclina (Atridox™)	27
2.1.4- Microcápsulas de Minociclina (Arestin™)	31
3 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

RESUMO

A terapia antimicrobiana há anos é utilizada como um suplemento na terapia periodontal. Um dos recentes avanços mais promissores na terapia periodontal foi o desenvolvimento de sistemas de liberação lenta e contínua para a administração do antimicrobiano diretamente na bolsa periodontal. Estes sistemas de liberação local são à base de clorexidina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina e outros agentes antimicrobianos. A administração local do antimicrobiano supera algumas desvantagens da administração sistêmica por não levar a resistência bacteriana, dentre outros efeitos adversos. O uso de antimicrobianos locais de liberação lenta tem indicação e modo de utilização específico na terapia periodontal.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

ABSTRACT

The antimicrobial therapy has years is used as a supplement in the periodontal therapy. One of the most promising recent progresses in the periodontal therapy was directly the development of sustained delivery systems to administer antimicrobials to the pocket periodontal. These local delivery systems are based on chlorhexidine, tetracycline, doxycycline, minocycline and other antimicrobial agents. Locally delivered antimicrobials overcome some disadvantages when compared with the systemic administration, for not taking the bacterial resistance, among other adverse effects. The use of local delivery antimicrobial has indication and specific use way in therapy periodontal.

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma infecção que tem como fator etiológico a placa bacteriana; e esse conceito baseia-se em diversos outros fatores, como: a resposta imune, produtos bacterianos nos tecidos, a destruição tecidual, dor, calor, rubor e perda de função (GREENSTEIN, 1990).

É difícil responsabilizar patógenos específicos pela destruição do periodonto, visto existir mais de 300 a 400 espécies bacterianas encontradas na placa bacteriana (MOORE, 1987; DUBREUIL & BASCONES, 1995), porém apenas um número reduzido foi identificado como agente etiológico da doença periodontal (SOCRANSKY *et al.*, 1982, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996; MOORE, 1987). Entretanto, a presença de um biofilme bacteriano específico é essencial para iniciar a doença e aumentar sua progressão, mas não consegue por si só explicar a prevalência e severidade das periodontites, sendo essencial a presença de fatores do hospedeiro, como hereditariedade e envolvimento sistêmico, e de fatores ambientais, como fumo e estresse, os quais são considerados determinantes na ocorrência e severidade das doenças periodontais (SALLUM *et al.*, 2001).

Os patógenos periodontais são diminuídos através dos meios convencionais dentro da terapêutica periodontal, como a instrumentação

periodontal. Em alguns sítios doentes, mesmo um profissional habilitado não é capaz de eliminar todos os depósitos bacterianos, pois a presença de bolsas periodontais profundas, aliada a invasões bacterianas nos tecidos, envolvimento de furca e acidentes anatômicos, dificulta a realização das manobras convencionais, podendo ocorrer falhas na redução ou erradicação dos microorganismos periodontopatógenos. Nestes casos, os agentes antimicrobianos de distribuição local ou sistêmica podem ser utilizados como adjuntos à instrumentação periodontal.

O uso de antimicrobianos locais não substitui a necessidade de raspagem e alisamento radicular, e quando utilizados de forma racional, são fortes aliados no controle das doenças periodontais.

Este trabalho tem como objetivo descrever a técnica de utilização dos diferentes sistemas de ação local com liberação controlada usados no combate da doença periodontal.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ANTIMICROBIANOS LOCAIS

O avanço na compreensão da etiopatogênese da doença periodontal tem conduzido a uma crescente intervenção farmacológica, levando ao uso de antimicrobianos no seu tratamento (GOODSON,1989).

O uso das substâncias antimicrobianas locais têm sido preconizadas durante o tratamento periodontal com a finalidade de combater os efeitos indesejáveis dos agentes sistêmicos, por agir diretamente nas bactérias que residem no tecido mole da bolsa periodontal e no cemento e dentina radicular exposta, que são a parede dura, suprimindo ou erradicando a microbiota patogênica ou ainda modulando a resposta inflamatória, limitando desta forma a destruição tecidual (GOODSON, 1989).

O sucesso da terapia antimicrobiana depende do estabelecimento e manutenção de concentrações efetivas da droga no local desejado (GOODSON, 1985), e a criação dos sistemas de liberação local teve o intuito de suprir tal necessidade. Eles são eficazes desde que atuem intencionalmente na base da bolsa periodontal (ANWAR *et al.*, 1992; BROWN & GILBERT, 1993) e mantenham uma concentração efetiva, permanecendo no local por um tempo

suficiente para que ocorram os efeitos farmacológicos, os quais dependem do mecanismo de ação do agente antimicrobiano, inibir ou destruir as bactérias designadas (POSITION PAPER, 2000).

GREENSTEIN & POLSON (1998) relataram outras características desejáveis nos antimicrobianos de ação local, como: facilidade de aplicação, retenção pós-aplicação, ser biodegradável, e também deve ser considerado o custo do produto.

Os dispositivos de liberação local consistem num reservatório de substância medicamentosa que limita e controla a taxa de liberação do medicamento, visando manter uma concentração quimioterapeuticamente efetiva no local de ação por longo período de tempo, apesar da droga ser liberada pelo fluido crevicular (LANGER & PEPPAS, 1981; LANGER, 1990), o qual se renova em torno de 40 vezes por hora (GOODSON, 1989). Esses dispositivos são divididos de acordo com o tempo de liberação do medicamento, podendo ser de ação sustentada ou controlada.

Os dispositivos de liberação sustentada promove a liberação do medicamento por um período de menos de 24 horas, enquanto que os sistemas de liberação controlada o faz por um período maior que 24 horas (LANGER & PEPPAS, 1981; LANGER, 1990). Os dispositivos de liberação subgingival devem ter tamanhos suficientes para conter a quantidade de medicamento suficiente para manter a concentração pelo tempo que seja necessário; se ajustar

ao volume da bolsa periodontal e permanecer estável no seu interior, evitando sua expulsão prematura devido à memória elástica dos tecidos circunvizinhos. Diferentes tipos de dispositivos de liberação local foram desenvolvidos, podendo ser de matriz bioabsorvível ou não-reabsorvível (HIGASHI *et al.*, 1990; TONETTI *et al.*, 1990; HIGASHI *et al.*, 1991; STOLLER *et al.*, 1998).

Clorexidina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, clindamicina, ofloxacina e metronidazol estão entre os antimicrobianos usados na fórmula desses dispositivos de liberação local para o tratamento periodontal (HIGASHI *et al.*, 1990; TONETTI *et al.*, 1990; HIGASHI *et al.*, 1991; STOLLER *et al.*, 1998). Entretanto, a maioria desses dispositivos de liberação contínua tem meia-vida de um dia ou menos. Outros dispositivos, como as fibras de tetraciclina e o polímero de doxiciclina, exibiram uma liberação da droga capaz de manter a atividade antimicrobiana por um período de 264 horas (TONETTI *et al.*, 1990) e 168 (STOLLER *et al.*, 1998), respectivamente.

No momento, quatro produtos de ação controlada estão comercialmente disponíveis: pastilhas de clorexidina (PerioChip®), fibras de tetraciclina (Actisite®), polímero de doxiciclina (Atridox™) e microesfera de minociclina (Arestin™).

2.1.1 Chip de Clorexidina (PerioChip®)

A clorexidina é um agente antimicrobiano efetivo, que tem sido utilizado como anti-séptico tópico (KILLOY, 1998b). Apresenta a maioria das características de um antimicrobiano ideal: segurança, facilidade de uso, eficiência clínica na redução do índice de placa e gengival, age em bactérias patogênicas e é considerado aceitável em termos de custo e sabor (VAN DER OUDERAA, 1991).

A clorexidina é um agente antimicrobiano que se liga à carga negativa da parede celular bacteriana causando alteração no equilíbrio osmótico da célula, levando a lise da mesma (GREENSTEIN *et al.*, 1986), aos mucopolissacarídeos salivares e a hidroxiapatita, fatores responsáveis por sua substantividade na cavidade oral ser grande (RÖLLA *et al.*, 1970 e 1974). Inibe também a aderência da bactéria à película dentária e a ligação destas entre si (BOLLEN & QUIRYNEN, 1996), com ação contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos (GJERMO *et al.*, 1970; LÖE & SCHIOTT, 1970). Além disso, SEYMOUR *et al.* (1990) relataram que a clorexidina diminuía a quimiotaxia dos leucócitos polimorfonucleares quando usada em concentração de 0,002% a 0,2% em solução aquosa.

Recentemente, um novo sistema de distribuição de clorexidina foi desenvolvido, um chip de clorexidina biodegradável (PerioChip®). Este chip

contém 2,5 mg de clorexidina em matriz gelatinosa, tem formato retangular arredondado com aproximadamente 4mm de largura por 5mm de comprimento, 0,35mm de espessura e pesando cerca de 7,4mg (KILLOY, 1998b; JEFFCOAT *et al.*, 2000). É colocado em bolsas periodontais isoladas de 5mm ou mais e sua inserção é rápida e fácil. O chip fica retido e é reabsorvido, não sendo necessário a sua remoção. Libera clorexidina em um período de sete a dez dias. Por pelo menos sete dias, permanece uma concentração média de clorexidina de 150 ppm dentro da bolsa (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998; JEFFCOAT *et al.*, 2000).

Instruções de higiene são imprescindíveis. A fim de evitar o deslocamento do chip, instrui-se o paciente a não usar o fio dental na área tratada por sete dias, além de prescrever-lhe bochecho com clorexidina duas vezes ao dia, por duas semanas (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998).

O chip tem sido estudado para ser usado ao mesmo tempo em que a raspagem. Sendo o custo razoável e sua inserção simples e rápida, ele pode ser bem usado. Este sistema certamente pode ser usado em reavaliações de quatro a seis semanas após a raspagem (KILLOY & POLSON, 1998).

A inserção do chip deve ser feita imediatamente após a raspagem e alisamento radicular (KILLOY & POLSON, 1998). Para inserção do chip, basta simplesmente segura-lo por uma pinça de algodão e inseri-lo dentro da bolsa. Na

medida do possível, deve-se manter a área seca; se o chip umedecer, pode se tornar flexível e de difícil inserção (KILLOY, 1998a).

A utilização do chip como adjunto na terapia mecânica pode ser utilizada pelo clínico em pacientes com doença periodontal crônica moderada e severa, ou durante o tratamento de suporte periodontal. Para tratamento de paciente com doença severa e generalizada, o periodontista deve incluir uma série de cuidados a serem administrados por longo período de manutenção (KILLOY, 1998b; JEFFCOAT *et al.*, 2000).

A clorexidina inibe o crescimento de grande variedade de espécies bacterianas isoladas da placa subgengival (STANLEY *et al.*, 1989). Inibe mais de 99% delas na concentração de 125 µg/ml (KILLOY & POLSON, 1998; SOSKOLNE *et al.*, 1998).

A concentração da clorexidina no fluido crevicular gengival, em estudo feito por SOSKOLME *et al.* (1998), duas horas após inserção do chip, foi de 2.007 µg/ml, e permaneceu com 1.400 – 1.900 µg/ml nas setenta horas seguintes, acima da concentração inibitória mínima que é de 125ug/ml. Progressivamente, a concentração foi decaindo entre as 72 e 120 horas posteriores, e foi obtida a concentração de 57 µg/ml no nono dia após a inserção do chip.

Nesse mesmo estudo, SOSKOLNE *et al.* (1998) removeram amostras de sangue nos tempos 0, 1, 4, 8 e 12 horas e 5 dias após o tratamento; e amostras de urina colhidas nos tempos 0, 1 e 5 dias. A clorexidina não foi detectada nas amostras de sangue ou urina, indicando que o chip é clinicamente efetivo no fluido crevicular por nove dias sem absorção sistêmica.

Após nove meses do recebimento do chip, aliado ao tratamento mecânico, constatou-se que os pacientes obtiveram um ganho ósseo de 0,1mm, observado na subtração radiográfica. Em contrapartida, os pacientes submetidos apenas ao tratamento mecânico tiveram uma perda óssea de 0,04mm. Comparando-se os dois grupos, observa-se uma diferença estatística significativa, porém clinicamente pouco relevante (JEFFCOAT *et al.*, 2000). O uso do chip de clorexidina, como adjunto ao tratamento mecânico, resultou em uma significativa redução na profundidade de sondagem, observada no sexto e nono mês, e significativa redução na profundidade ao nível de inserção no nono mês (KILLOY, 1998b).

KILLOY (1998b) relatou que o efeito microbiológico do PerioChip® dentro das bolsas permanece por um período acima de onze semanas após a sua colocação.

Nos estudos de pesquisa, apenas um chip foi aplicado ao redor do dente. Ocasionalmente ocorre uma sensação de queimação após a colocação do

chip. A colocação de diversos chips em torno de um único dente pode causar desconforto (KILLOY & POLSON, 1998).

2.1.2 Fibra de Tetraciclina (Actisite®)

A tetraciclina é um antibiótico bacteriostático, age inibindo a síntese de proteína da célula bacteriana (GARROD *et al.*, citados por BOLLEN & QUIRYNEN, 1996). As suas propriedades farmacológicas são ideais para o uso na doença periodontal: são antibacterianos; agem inibindo a síntese protéica, a colagenase e, também, a reabsorção óssea; condiciona a superfície radicular; promove uma inserção e extensão dos fibroblastos (GREENE, 1997).

A composição inicial da tetraciclina é hidróclorido de tetraciclina (tetraciclina-HCl). Mais tarde surgiram outras variantes, como a doxiciclina e a minociclina.

GOODSON *et al.* (em 1979) foram os primeiros a avaliar a efetividade da tetraciclina em dispositivo de liberação local e controlada. Estes autores utilizaram fibras ocas não reabsorvíveis e preenchidas com tetraciclina, aplicadas subgingivalmente, e verificaram efeitos sobre a microflora subgingival e nos sinais clínicos da doença com uma dose 1/1000 da dose sistêmica usual.

Com a utilização de fibras monolíticas, um dispositivo de liberação lenta, inseridas na bolsa periodontal, a concentração no fluido crevicular permaneceu com 600ug/ml por mais de dez dias (GOODSON *et al.*, 1985). Imediatamente após a aplicação do gel de minociclina, uma concentração de mais de 1000ug/ml pode ser obtida no fluido crevicular, observando-se, entretanto, um decréscimo para 3ug/ml após três dias (SATOMI *et al.*, citados por POSITION PAPER, 2000).

Consiste de um polímero, acetato vinil etileno (EVA), 25% saturado de tetraciclina-HCl. Na forma comercial, apresenta-se com 23cm de comprimento, 0,5mm de diâmetro, contendo 12,7mg de hidróclorido de tetraciclina. A fibra deve ser colocada até que estas preencham completamente a bolsa periodontal e mantida no local utilizando um adesivo à base de cianoacrilato (GOODSON *et al.*, 1991a). É flexível, podendo ser dobrada sobre si mesma, permitindo assim um melhor preenchimento da bolsa periodontal. Leva aproximadamente quinze minutos para a sua inserção em torno do dente (KILLOY, 1998a).

É indicada para bolsas de 5mm ou mais, com sangramento na sondagem, e que não respondem à terapia mecânica. Pode ser colocada em um único ou mais de um dente ao mesmo tempo. Para sua colocação é necessário a raspagem e alisamento radicular prévia (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998). Após a colocação da fibra, a área é isolada com rolos de

algodão, aplicando-se uma gota de adesivo cianoacrilato para estabilizá-lo in situ. O paciente é instruído para não escovar os dentes nem passar fio dental na área em que foi colocada a fibra de tetraciclina. Até que a mesma seja remoída, indicam-se bochechos com clorexidina por duas semanas.

A fibra pode ser deixada no local num período de, aproximadamente, uma semana a dez dias (GOODSON *et al.*, 1991a). Quando perdida, deve ser recolocada. O paciente deve ser reavaliado entre quatro e seis semanas, ou na próxima manutenção periodontal (KILLOY, 1998a). A fibra libera a tetraciclina a uma taxa constante por catorze dias (KILLOY & POLSON, 1998), ao término deste período a fibra deve ser removida.

A remoção da fibra é simples, pode ser feita com uma cureta. Aproximadamente 75% das vezes, a coloração do tecido permanece normal com ligeiro sangramento durante a remoção da fibra. Após sua remoção, é normal que haja um espaço entre o dente e a parede gengival, o que permite uma inspeção da superfície radicular. Qualquer cálculo residual deve ser removido. Este espaço gengival se fecha rapidamente, normalmente dentro de poucas horas (KILLOY & POLSON, 1998).

Há casos de alergia, mesmo nos casos de serem baixas as doses. Foram reportados casos de candidíase intraoral em apenas 1% dos pacientes que receberam fibras de tetraciclina em três ou mais quadrantes. Nunca foi descrito

caso de candidíase em pacientes recebendo a fibra de tetraciclina em torno de um a seis dentes (KILLOY & POLSON, 1998).

GOODSON *et al.* (1991a, b) constataram que a fibra de tetraciclina obteve uma expressiva melhora na profundidade de sondagem, inserção clínica e sangramento a sondagem, se comparada ao uso do placebo, raspagem e alisamento radicular e sem tratamento (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998).

Diversos autores mostraram que o uso das fibras de tetraciclina comparada à raspagem e alisamento radicular leva a uma melhoria semelhante, e a terapia conjunta à raspagem e alisamento radicular apresentou um efeito aditivo a esta terapia (POSITION PAPER, 2000). NEWMAN *et al.*, em 1994, mostraram que o uso da fibra de tetraciclina combinada com a raspagem e alisamento radicular produziu um melhor resultado na profundidade de sondagem, na inserção clínica e no sangramento a sondagem quando comparado ao tratamento mecânico puro e simples.

Em pacientes em manutenção periodontal que não responderam à terapia inicial, a terapia adjunta (raspagem e alisamento radicular + fibras de tetraciclina) também mostrou ser melhor do que a raspagem e alisamento radicular sozinha (NEWMAN *et al.*, 1994; KINANE & RADVAR, 1999).

Entretanto, durante o tratamento de furcas grau II sangrantes, houve uma redução significativa a curto prazo, três meses, na profundidade de sondagem e nível de sangramento gengival. Após seis meses, nenhuma melhoria foi significativa (TONETTI *et al.*, 1998).

PIHLSTROM *et al.* (1994) e DRISKO *et al.* (1995) observaram que a resposta obtida três meses após a terapia, se manteve estável por doze meses. Entretanto, não há dados que interpretem a eficácia do tratamento com a fibra após doze meses de monitoramento (POSITION PAPER, 2000).

MORRISSON *et al.* (1992) relataram os efeitos da fibra de tetraciclina sobre as bactérias da superfície radicular. Foram reduzidos os grupos de bactérias e as remanescentes tiveram suas paredes celulares atacadas e danificadas, indicando a ação bactericida da fibra de tetraciclina (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998).

KAZAKOS *et al.* (1993), citados por KILLOY & POLSON (1998), mostraram que o epitélio adjacente à tetraciclina ficou intacto, permitindo a quimiotaxia de leucócitos para a bolsa.

GOODSON *et al.* (1985) mostraram que quando múltiplos sítios são tratados simultaneamente, a concentração salivar varia entre 8 a 51 ug/ml. CIANCIO *et al.* (1992) mostraram que a tetraciclina, de sistema local, penetraria

o epitélio através dos espaços intracelulares e poderia alcançar a concentração de 43 µg/ml.

Comparando a fibra de tetraciclina com a tetraciclina sistêmica, a concentração no fluido gengival é de 1590 µg/ml contra 4 a 8 µg/ml, enquanto que a concentração sérica é de 0,4 µg/ml ou menos versus 2 a 4 µg/ml. A dose total de tetraciclina após 10 dias com a utilização da fibra é de 12,7mg contra 10.000mg para a distribuição sistêmica. A fibra de tetraciclina com uma concentração 150 vezes maior que a alcançada pela tetraciclina sistêmica, promove um efeito bactericida. A concentração sérica de tetraciclina obtida pela fibra é 90% menor, e com isso, diminuem-se os efeitos adversos (KILLOY & POLSON, 1998). Uma concentração superior a 1300 µg/ml é considerada maior que a concentração inibitória mínima da maior parte dos microorganismos associados com a periodontite do adulto (BAKER *et al.*, 1983 e SUTTER *et al.*, 1983, citados por MORRISON *et al.*, 1992; WALKER *et al.*, 1981). Até mesmo microorganismo previamente considerado resistentes à terapia por tetraciclina foram inibidos ou se tornaram inviáveis nesta concentração (KORNMAN & KARL, 1982). O efeito bactericida adicional pode ser resultado de um meio com pH constantemente ácido (MORRISON *et al.*, 1992).

Actisite é recomendada para uso em reavaliações, de quatro a seis semanas após a raspagem, em bolsas \geq 5mm e com sangramento após sondagem. O custo e tempo requeridos para a colocação da fibra não

compensam sua utilização conjunta com a raspagem (KILLOY & POLSON, 1998). O tempo necessário para a sua inserção varia entre sete e dez minutos por dente. O consumo desse tempo aliado a necessidade de uma segunda visita para a remoção da fibra após dez dias, constituem as desvantagens na aplicação clínica (GOODSON, 1994, citado por MAGNUSSON, 1998a).

2.1.3 Polímero de Doxíciclina (Atridox™)

A doxíciclina é um antibiótico derivado da tetraciclina, a qual age contra patógenos anaeróbios que estão associados à doença periodontal (LISTGARTEN *et al.*, 1978). É absorvida pela superfície de cimento e dentina, sendo liberada em concentrações bacteriostáticas (BAKER *et al.*, 1983). A doxíciclina aplicada sistemicamente e em baixa concentração, têm capacidade de inibir metaloproteinases no tecido gengival humano inflamado (GOLUB *et al.*, 1994).

O hiclato de doxíciclina tem sido utilizado no tratamento da doença periodontal, como terapia local, apresentando resultados satisfatórios (GARRET *et al.*, 1999, 2000; WENNSTROM *et al.*, 2001), oferecendo a vantagem de reduzir a ocorrência de efeitos colaterais associados à administração sistêmica (GOLUB *et al.*, 1994; WENNSTRÖM, 1997).

A sua aplicação local é feita através de um dispositivo de liberação controlada, contendo 10% de doxiciclina, 33% de DL-lactídeo e 57% de N-metil-2-pirrolidona.

É uma droga líquida biodegradável com sistema de distribuição que vem sendo desenvolvida e modificada para distribuição de doxiciclina a 10% dentro da bolsa periodontal (KILLOY, 1988a). Esta droga líquida endurece dentro da bolsa periodontal e libera de forma controlada o agente incorporado, e sua concentração subgingival pode ser até 100 vezes maior do que a concentração obtida na administração sistêmica (SLOTS & RAMS, 1990).

A escolha da doxiciclina decorreu de seu mecanismo de ação, por sua atividade sobre patógenos periodontais específicos, e porque tem mostrado efetividade na manutenção da periodontite em seres humanos (KILLOY & POLSON, 1998).

Para que a doxiciclina aplicada localmente exerça ação de inibição sobre os microorganismos periodontopatogênicos é necessário uma concentração mínima de 0,1 a 2,0 ug/ml de doxiciclina (SLOTS & RAMS, 1990). STOLLER et al (1998), estudando a concentração no fluido crevicular após a aplicação local de doxiciclina a 8,5%, encontraram uma concentração de 1493ug/ml, 700 vezes maior que a concentração inibitória mínima após duas horas, e que esta concentração diminuía gradualmente chegando a ser 309 ug/ml

no sétimo dia, mesmo assim, 150 vezes maior do que a concentração inibitória mínima.

POLSON *et al.* (1997), determinaram que a doxiciclina foi superior a sanguinarina e ao veículo sem medicação na redução de bolsa, no ganho de inserção e na redução do sangramento a sondagem. O sistema foi avaliado, durante nove meses, em 180 pacientes que apresentavam periodontite de moderada a severa. Todos os pacientes tinham pelo menos dois quadrantes com, no mínimo, quatro bolsas de 5mm ou mais, que sangravam a sondagem. A doxiciclina obteve a máxima redução em profundidade de sondagem (de 2,0mm) em cinco meses e, para o ganho de inserção, obteve-se o máximo de (de 1,2mm) em seis meses. Bolsas periodontais profundas (> 7mm) obtiveram melhores resultados que bolsas periodontais moderadas (de cinco a seis milímetros) (KILLOY & POLSON, 1998).

GARRETT *et al.* (1997) testou a segurança e eficácia na aplicação subgingival da doxiciclina a 10%. Foram usados 411 adultos com periodontite de moderada a severa. As pessoas foram distribuídas em quatro grupos através de sorteio. Foram tratados as bolsas > 5mm com sangramento a sondagem. Estes grupos incluíram: (1) doxiciclina; (2) veículo controle; (3) somente higiene oral; (4) raspagem e alisamento radicular. Decorridos quatro meses após a primeira sessão de tratamento, os sítios foram retratados, aplicando-se a mesma técnica da sessão inicial. Os resultados mostraram melhoras, após o tratamento, dentro

de nove meses. As pessoas tratadas com a doxiciclina apresentaram resultados melhores, clínica e estatisticamente, comparadas àqueles que obtiveram como tratamento o veículo puro ou a higiene oral. Quando comparada à raspagem e alisamento radicular, a doxiciclina teve exatamente uma melhora semelhante, sendo 0,8mm no ganho de inserção e, 1,3mm de redução na profundidade de sondagem.

Em 2000, GARRETT *et al.*, em um estudo semelhante ao anterior, entretanto, utilizando pacientes com periodontite refratária submetidos ao tratamento de manutenção, verificaram que o gel de doxiciclina teve resultados semelhantes à terapia convencional, e mantiveram esses resultados por nove meses.

RYDER *et al.* (1999), avaliaram a efetividade do uso do gel de doxiciclina em pacientes fumantes, exfumantes e não-fumantes, e verificaram que, dos pacientes que receberam raspagem e alisamento radicular, o grupo dos pacientes não-fumantes tiveram melhor resultado quanto à diminuição de profundidade de sondagem e ao ganho de inserção clínica, e que não houve diferença entre os três grupos entre os pacientes que receberam terapia com aplicação local de gel de doxiciclina. Podendo concluir que os pacientes fumantes, ex-fumantes e não-fumantes respondem da mesma forma ao tratamento local com gel de doxiciclina.

Não há dados disponíveis em relação ao uso do gel de doxiciclina como adjunto da raspagem e alisamento radicular, mas acredita-se que haja uma potencialização no rompimento do biofilme (POSITION PAPER, 2000).

O polímero de doxiciclina é distribuído como uma seringa com cânula de medida e com ponta cega. A cânula é introduzida na profundidade da bolsa, inserindo-se a doxiciclina até a bolsa ficar cheia do medicamento. O polímero se torna mais firme. Dentro de um a dois minutos ocorre o endurecimento, comprimindo-se o polímero dentro da bolsa com um instrumento. É recomendado um adesivo para reter melhor o sistema. O paciente é instruído para não escovar os dentes ou usar fio dental na área tratada, além de recomendar-lhe bochecho de clorexidina duas vezes ao dia por duas semanas. Como o sistema é biodegradável, não se faz necessária sua remoção (KILLOY, 1998a; KILLOY & POLSON, 1998).

2.1.4 Microcápsulas de Minociclina (Arestin™)

A minociclina é um antibiótico semi-sintético derivado da tetraciclina, que foi considerado por CIANCIO *et al.* (1984) como um dos antibióticos mais potentes contra os microorganismos presentes na doença periodontal. É um antibiótico bacteriostático.

A microcápsula de minociclina (ArestinTM) é uma nova forma de apresentação do sistema de liberação local antimicrobiano bioabsorvível, que consiste de microesferas de alginato de quitosana encapsuladas contendo 10% de minociclina, correspondendo a 1mg de hidróclorido de minociclina. É um sistema de liberação controlada que não requer nenhuma preparação inicial, por ser previamente dosado e misturado, não requerendo refrigeração e é de fácil administração.

Microcápsulas de alginato de quitosana carregadas de minociclina à 10% foram introduzidas no mercado como um sistema de liberação controlada para serem utilizadas no interior da bolsa periodontal (PARK *et al.*, 1997 citados por YEOM *et al.*, 1997) através de uma seringa apropriada, e devem preencher todo o espaço da bolsa (YEOM *et al.*, 1997). YEOM *et al.* (1997) demonstraram que a liberação da minociclina é contínua por sete dias.

As microesferas são polímeros bioabsorvíveis, se apresenta em forma de pó o qual é submetido a um processo de microencapsulação e são bioadesivas, de forma que após a sua inserção na bolsa periodontal fique aderida imediatamente à bolsa periodontal. O fluido crevicular hidrolisa o polímero através de canais, os quais também funcionam como rota de liberação contínua do antibiótico encapsulado. A droga ativa dissolvida se difunde pelos tecidos circunvizinhos.

YEOM *et al.*, em 1997, compararam a raspagem e alisamento radicular com o uso das microcápsulas de minociclina através de resultados clínicos e microbiológicos, e verificaram que o uso das microcápsulas como suplemento para a raspagem e alisamento radicular reduz a profundidade de sondagem e o sangramento em maior porcentagem que a raspagem sozinha, além de induzir uma resposta microbiológica mais favorável para a saúde periodontal. De acordo com os resultados desse estudo, a eficácia clínica e microbiológica desse tipo de sistema de liberação local e continuada de antimicrobianos persistiu por pelo menos seis semanas. Entretanto, o tempo necessário para a ação da minociclina na bolsa periodontal era desconhecido, sendo necessário estudos para estabelecer a dosagem exata, efeitos a longo prazo e a resistência bacteriana à minociclina.

PARK *et al.* (1997) sugeriram que não há necessidade de uma segunda visita após a administração das microesferas de minociclina, pois as substâncias utilizadas são naturais e biocompatíveis, podendo ser degradados através das lisozimas presentes no fluido crevicular gengival. A liberação contínua de minociclina é dependente em erosão de superfície, principalmente por degradação da quitosana que parece prover uma verdadeira liberação contínua.

Foi demonstrado a figura de superfície das microcápsulas de minociclina degradada e a concentração de minociclina comum depois de 7 dias

era aproximadamente 1750 mg/ml que é mais alto que a concentração inibitória mínima (MIC) para a maioria das bactérias anaeróbias presentes nas bolsas periodontais. Para minociclina, um MIC de 1 mg/ml foi achado para inibir 85% de tensões bacterianas em bolsas periodontais e 5 mg/ml de MIC inibe mais que 98% dos microorganismos periodontais isolados (CIANCIO *et al.*, 1982; O'CONNOR *et al.*, 1990; PARK *et al.*, 1997 citados por YEOM *et al.*, 1997).

GRAÇA *et al.* (1997) e VAN STEENBERGUE *et al.* (1999) verificaram um benefício adicional da terapia adjunta de minociclina, seja esta sob a forma de gel, pomada ou microesferas. No entanto, este benefício adicional resulta em uma diferença de aproximadamente 0,5mm em ganho de inserção ou redução na profundidade de sondagem quando comparados com o tratamento convencional. Esta diferença pode ser considerada clinicamente significativa quando resulta em menores proporções de bolsas ≥ 5 mm, evitando-se indicação futura de acesso cirúrgico (VAN STEENBERGUE *et al.*, 1999). Além disso, verifica-se com freqüência, maior porcentagem de sítios que apresentaram redução de profundidade de sondagem ≥ 2 mm nos grupos tratados com a terapia antimicrobiana adjunta, o que também pode ser benéfico, se resultar na não-indicação cirúrgica, como citado anteriormente. Estas diferenças, em favor da terapia antimicrobiana local, parecem ser maiores em sítios mais profundos (≥ 7 mm), como mostra o trabalho de VAN STEENBERGUE *et al.* (1999). Este fato pode ser explicado pela dificuldade de eliminação de

patógenos periodontais nestes sítios. Assim, sítios profundos podem ser indicação para o uso de agentes locais associados à raspagem.

3 CONCLUSÃO

Devido a possibilidade de ocorrer a resistência de bactérias patogênicas com o uso de antimicrobianos sistêmicos, a utilização de antimicrobianos de aplicação local deve ser indicada.

Os antimicrobianos de liberação local controlada não substituem a terapia periodontal convencional. Entretanto, podem servir como adjunto na raspagem e alisamento radicular.

A utilização de antimicrobianos de liberação local em pacientes que não responderam à terapia convencional pode ser a melhor forma de uso desses sistemas.

Quanto à escolha do melhor sistema de liberação lenta para o tratamento, deve ser levado em consideração a eficácia do produto, a aceitação do paciente e o custo.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA*

1. ANWAR, H.; STRAP, J.; COSTERTON, J. Establishment of aging biofilms: Possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, Washington, v. 36, p. 1347-1351, 1992.
2. BAKER, P.J. *et al.* Clinical response of subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effect subgingival scaling in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 19, n. 9 part 2, p. 723-729, Oct. 1992.
3. BAKER, P.J. *et al.* Tetracyclines and its derivates strong bind to and are released from tooth surface in active form. *J Periodontol*, Chicago, v. 54, p. 580-585, 1983.
4. BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. *J Periodontol*, Chicago, v. 67, n. 11, p. 1143-1158, Nov. 1996.
5. BROWN, M. & GILBERT, P. Sensitivity of biofilms to antimicrobial agents. *J Appl Bacteriol*, Oxford, New York, v. 74 Suppl, p. 87S-97S, 1993.
6. CIANCIO, S.G., COBB, C.M., LEUNG, M. Tissue concentration and localization of tetracycline following site-specific tetracycline fiber therapy. *J Periodontol*, Chicago, v. 63, n. 10, p. 849-853, Oct. 1992.
7. CIANCIO, S.G.; REYNOLDS, H.; SLOTS, J.; GOLUB, L.; ZAMBON, J.J. Comparison of tetracycline and minocycline as adjunctive antimicrobial

* Baseada na NBR 6023 de AGO. de 2000, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).
Abreviatura dos títulos dos periódicos em conformidade com o MEDLINE.

- agents in the treatment of adult periodontitis. *J Dent Res*, Chicago, v. 63 Spec. Issue, p. 267, 1984. [ABSTRACT 870]
8. CIANCIO, S.G.; SLOTS, J.; REYNOLDS, H.S.; ZAMBON, J.J.; McKENNA, J.D. The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora. *J Periodontol*, Chicago, v. 53, p. 557-561, 1982.
 9. DRISKO, C. *et al.* Evaluation of periodontal treatment using controlled release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol*, Chicago v. 66, n. 8, p. 692-699, Aug. 1995.
 10. DUBREUUIL, L. & BASCONES, A. Infecciones Periodontals: Papel de los anaerobios estrictos, importancia de las Beta lactamasas, elección de un antibiotico. *Rev Soc Odontol Plata*, La Plata, Buenos Aires, v. 8, n. 17, p. 21-34, Jun. 1995.
 11. GARRETT, S. *et al.* The effect of locally delivered controlled-release doxycycline or scaling and root planning on periodontal maintenance patients over 9 months. *J Periodontol*, Chicago, v. 71, p. 22-30, 2000.
 12. GARRETT, S. *et al.* Two multicenter clinical trials of subgingival doxycycline in the treatment of periodontitis. *J Dent Res*, Chicago, v. 76, p. 153, 1997. [Abstract 1113].
 13. GARROD, L.P., LAMBERT, H.P., O'GRADY, F. Metronidazole. In: BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. *J Periodontol*, Chicago, v. 67, n. 11, p. 1143-1158, Nov. 1996.

14. GJERMO, P., BASSTAD, K., ROLLA, G. The plaque inhibiting capacity of eleven antibacterial compounds. *J Periodont Res*, Copenhagen, v. 5, p. 102, 1970.
15. GOLUB, L.M. *et al.* Treating periodontal diseases by blocking tissue-destructive enzymes. *J Am Dent Assoc*, Chicago, v. 125, p. 163-171, 1994.
16. GOODSON, J. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *J Dent Res*, Chicago, v. 68, p. 1625-1632, 1989.
17. GOODSON, J.M. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, v. 5, p. 142-168, 1994. Apud MAGNUSSON, I. Local delivery as antimicrobial agents for the treatment of periodontitis. *Compend Contin Educ Dent*, Jamesburg, v. 19, n. 10, p. 953-966, Oct. 1998a Op. Cit. Ref. 42.
18. GOODSON, J.M. Controlled drug delivery: A new means of treatment of dental diseases. *Compend Contin Educ Dent*, Jamesburg, v. 6, p. 27-36, 1985.
19. GOODSON, J.M.; CUGINI, M.; KENT, R. *et al.* Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. I. Experimental design, methods and baseline data. *J Periodont Res*, Copenhagen, v. 26, n. 4, p. 361-370, July. 1991a.
20. GOODSON, J.M.; CUGINI, M.A.; KENT, R.L.; ARMITAGE, G.C.; COBB, C.M. *et al.* Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. II. Clinical response. *J Periodont Res*, Copenhagen, v. 26, n. 4, p. 371-379, July, 1991b.
21. GOODSON, J.M.; HAFFAJEE, A.; SOCRANSKY, S.S. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 6, n. 2. p. 83-92, Apr. 1979.

22. GOODSON, J.M.; HOGAN, P.E.; DUNHAM, S.L. Clinical response following periodontal treatment by local drug delivery. *J Periodontol*, Chicago, v. 56 Suppl, p. 81-87, 1985.
23. GOODSON, J.M.; OFFENBACHER, S.; FARR, D.H.; HOGAN, P.E. Periodontal disease treatment by local drug delivery. *J Periodontol*, Chicago, v. 56, n. 5, p. 265-272, May. 1985.
24. GRAÇA, M.A. *et al.* A randomized controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 24, p. 249-253, Apr. 1997.
25. GREENE, P.R. Locally delivered antimicrobials in periodontal therapy. *Dent Update*, London, v. 24, n. 5, p. 204-207, June, 1997.
26. GREENSTEIN, G. Advances in periodontal disease diagnosis. *Int J Periodontics Restorative Dent*, Carol Stream, v. 10, n. 5, p. 351-375, 1990.
27. GREENSTEIN G., BERMAN C., JAFFIN R. Chlorhexidine. An adjunct to periodontal therapy. *J Periodontol*, Chicago, v. 57, p. 370-377, 1986.
28. GREENSTEIN, G., POLSON, A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review. *J Periodontol*, Chicago, v. 69, n. 5, p. 507-520, 1998.
29. HIGASHI, K. *et al.* Local drug delivery systems for the treatment of periodontal disease. *J Pharmacobiodyn*, Tokyo, v. 14, p. 72-81, 1991.
30. HIGASHI, K. *et al.* Local ofloxacin delivery using a controlled-release insert (PT-01) in the human periodontal pocket. *J Periodont Res*, Copenhagen, v. 25, n. 1, p. 1-5, 1990.

31. JEFFCOAT, M.K. *et al.* Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. *J Periodontol*, Chicago, v. 71, n. 2, p. 256-262, Feb. 2000.
32. KAZAKOS, G.M. *et al.* Gingival response to subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers: microscopic observations. *Int J Periodontics Restorative Dent*, Chicago, v. 13, p. 151, 1993. Apud KILLOY, W.J., POLSON, A.M. Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis. *Dent Clin North Am*, Philadelphia, v. 42, n. 2, p. 263-283, Apr. 1998. Op. Cit. Ref. 35.
33. KILLOY, W.J. Chemical treatment of periodontitis: local delivery of antimicrobials. *Int Dent J*, London, v. 48, n. 3 Suppl.1, p. 305-315, June. 1998a.
34. KILLOY, W.J. The use of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 25, n. 11 part 2, p. 953-958, Nov. 1998b.
35. KILLOY, W.J., POLSON, A.M. Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis. *Dent Clin North Am*, Philadelphia, v. 42, n. 2, p. 263-283, Apr. 1998.
36. KINANE, D.F.; RADVAR, M. A 6-month comparison of 3 periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol*, Chicago, v. 70, n. 1, 1999.
37. KORNMANN, K.S., KARL, E.H. The effect of long-term low-dose tetracycline therapy on subgingival microflora in refractory adults periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v. 53, n. 10, p. 604-610, Oct. 1982.

38. LANGER, R. New methods of drug delivery. *Science*, Washington, v. 249, p. 1527-1533, 1990.
39. LANGER, R. & PEPPAS, N. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, [Guilford, England], v. 2, p. 201-214, 1981.
40. LISTGARTEN, M.A., LINDHE, J., HELLDEN, L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical microbiological and histological observations. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 5, n. 4, p. 246-271, Nov. 1978.
41. LÖE, H., SCHIOTT, C.R. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodont Res*, Copenhagen, v. 5, n. 2, p. 79-83, 1970.
42. MAGNUSSON, I. Local delivery as antimicrobial agents for the treatment of periodontitis. *Compend Contin Educ Dent*, Jamesburg, v. 19, n. 10, p. 953-966, Oct. 1998a.
43. MOORE, W.E.C. Microbiology of periodontal diseases. *J Periodont Res*, Copenhagen, v. 22, n. 5, p. 335-341, Sept. 1987.
44. MORRISON, S.L. *et al.* Root Surface characteristics associated with subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers. *J Periodontol*, Chicago, v. 63, n. 2, p. 137-143, Feb. 1992.
45. NEWMAN, M.G., KORNMAN, K.S., DOHERTY, F.M. A 6-month multicenter evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planning in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol*, Chicago, v. 65, n. 7, p. 685-691, July. 1994.

46. O'CONNOR, B.C.; NEWMAN, H.N.; WILSON, M. Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline. *J Periodontol*, Chicago, v. 61, p. 228-233, 1990.
47. PARK, Y.J.; LEE, S.J.; YEOM, H.R.; CHUNG, C.P. Alginate-chitosan microcapsules for the treatment of periodontal diseases: fabrication and characterization. *J Pharm Res* 1997 (in press). IN: YEOM, H.R.; PARK, Y.J.; LEE, S.J.; RHYU, I.C.; CHUNG, C.P.; NISENGARD, R.J. Clinical and Microbiological Effects of Minocycline-Loaded Microcapsules in Adult Periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v. 68, n. 11, p. 1102-1109, Nov. 1997. Op. Cit. Ref. 70.
48. PIHLSTROM, B. *et al.* Maintenance response to tetracycline periodontal fiber therapy. *J Dent Res*, Chicago, v. 73, p. 306, 1994. [Abstract, 1638].
49. POLSON, A. *et al.* Multi-center comparative evaluation of subgingival delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis. I. Study design, procedures, and management. *J Periodontol*, Chicago, v. 68, n. 2, p. 110-118, Feb. 1997.
50. POSITION PAPER: The Role of Controlled Drug Delivery for Periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v. 71, p. 125-140, 2000.
51. RÖLLA, G., LÖE, H., SCHIÖTT, C.R. The affinity of chlorhexidine for hydroxyapatite and salivary mucins. *J Periodontal Res*, Copenhagen, v. 5, p. 90-95, 1970.
52. RÖLLA, G., LÖE, H., SCHIÖTT, C.R. Retention of chlorhexidine in the human oral cavity. *Arch Oral Biol*, Oxford, New York, v. 16, p. 1109-1116, 1974.

53. RYDER, M.I., *et al.* Effects of smoking on local delivery of controlled-release doxycycline as compared to scaling and root planning. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 26, p. 683-691, 1999.
54. SATOMI, A., URAGUCHI, R., NOGUCHI, T. *et al.* Minocycline HCL concentration in periodontal pockets after administration of LS-007. *J Jpn Periodont Assoc*, v. 29, p. 937-943, 1987. Apud: POSITION PAPER: The Role of Controlled Drug Delivery for Periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v. 71, p. 125-140, 2000. Op. Cit. Ref. 50.
55. SEYMOUR K.G., WATTS T.L.P., ADDISON I.E., JOHNSON B. An in vivo study of neutrophil locomotion in relation to periodontal disease status and local chlorhexidine. *Oral Microbiol Immunol*, Copenhagen, v. 5, p. 95-97, 1990.
56. SOCRANSKY, S.S. *et al.* Present status of studies on the microbial etiology of periodontal disease. In: GENCO, R.J., MERGENHAGEN, S.E. (Ed) Host-parasite Interactions in periodontal diseases. *Washington: American Society for Microbiology*, v. 1, p. 1-12, 1982. Apud BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. Op.cit. Ref. 1.
57. SALLUM, A.W., TOLEDO, S., NOGUEIRA-FILHO, G.R. Parâmetros Clínicos e Radiográficos no Diagnóstico Periodontal. *Periodontia – Ciência e Clínica*, v. 1, p. 23-33, 2001.
58. SATOMI, A. *et al.* Minocycline HCL concentration in periodontal pocket after administration of LS-007. *J Japan Assoc Periodontol*, v. 29, p. 937-943, 1987. Apud BOLLEN, C.M.L., QUIRYNEN, M. Op. Cit. Ref. 10.
59. SLOTS, J., RAMS, T.E. Antibiotics in Periodontal Therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 17, p. 479-493, 1990.

60. SOSKOLME, W.A. *et al.* An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip™ in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 25, n. 12, p. 1017-1021, Dec. 1998.
61. STANLEY, A., WILSON, M., NEWMAN, H.N. The in vitro effects of chlorhexidine on subgingival plaque bacteria. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 16, n. 4, p. 259-264, Apr. 1989.
62. STOLLER, N.H.; JOHNSON, L.R.; TRAPNELL, S.; HARROLD, C.Q.; GARRETT, S. The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *J Periodontol*, Chicago, v. 69, p. 1085-1091, 1998.
63. SUTTER, V.L., JONES, M.J., GHONEIM, A.T.M. Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease. *Antimicrob Agents Chemother*, Washington, v. 23, p. 483-486, 1983. Apud MORRISON, S.L. *et al.* Op. Cit. Ref. 72.
64. TONETTI, M.; CORTELLINI, P.; CARVENALE, G.; CATTABRIGA, M.; DeSANCTIS, M.; PINI-PRATO, G. A controlled multicenter study of adjunctive use of tetracycline periodontal fibers in mandibular Class II furcations with persistent bleeding. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 25, p. 737-745, 1998.
65. TONETTI, M.; CUGINI, M.; GOODSON, J. Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline loaded ethylene vinyl acetate fibers. *J Periodont Res*, Copenhagen, v. 25, p. 243-249, 1990.
66. VAN DER OUDERAA, F.J.G. Antiplateau agents. Rationale and prospects for prevention of gingivitis and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 18, p. 447-454, 1991.

67. VAN STEENBERGUE, D. *et al.* A 15-month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v. 70, p. 657-667, 1999.
68. WALKER, C.B. *et al.* Levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria. *J Periodontol*, Chicago, v. 52, n. 10, p. 613-616, Oct. 1981.
69. WENNSTRÖM, J.L. Rinsing, irrigation and sustained local delivery. In: Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology, *Quintessence books*. Berlin. 1997. p.131.
70. YEOM, H.R.; PARK, Y.J.; LEE, S.J.; RHYU, I.C.; CHUNG, C.P.; NISENGARD, R.J. Clinical and Microbiological Effects of Minocycline-Loaded Microcapsules in Adult Periodontitis. *J Periodontol*, Chicago, v. 68, n. 11, p. 1102-1109, Nov. 1997.